Stanford University Library
DEC 19 1903

Ueber die Bildung von Hämolysinen im Serum mit Blut gefütterter Tiere.

Inaugural-Dissertation

der

medizinischen Fakultät zu Königsberg i. Pr.

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt von

Hermann Gareis,
prakt. Arzt

Promotion Montag den 1. September 1902, Mittags $1^1/_2$ Uhr.

Königsberg i. Pr.
Buch- und Steindruckerei von Otto Kümmel.
1902.

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät der Universität
Königsberg i. Pr.
Referent: Professor Dr. R. Pfeiffer.

Dem Andenken

meines

unvergesslichen, lieben Freundes

Benno Bobrik

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/ueberdiebildungv0000herm

Aus den Untersuchungen R. Pfeiffers, deren Resultate in der Arbeit: „Ein neues Grundgesetz über Immunität“ niedergelegt sind, wissen wir, dass durch Einverleibung lebender oder abgetöteter Bakterien in den Tierkörper in diesem eine spezifische Immunität erzeugt wird, welche sich in der Fähigkeit des Serums die Bakterien aufzulösen (Bakteriolyse) äussert. Auch die normalen Körpersäfte besitzen wie Flügge, Nuttall, Buchner und Andere gezeigt haben, diese Fähigkeit gegenüber Backterien, Buchner hat dann gezeigt, dass normales Serum eine entsprechende Fähigkeit der Auflösung auch gegenüber den Erythrocyten fremder Tierspecies besitzt. Durch die Versuche Belfantis und Carbones wurde des weiteren dargethan, dass das Serum von mit Kaninchenblut vorbehandelten Pferden starke giftige Eigenschaften bei der Einverleibung in den Kaninchenkörper besitzt. Fast gleichzeitig fand Bordet, dass das Serum von Meerschweinchen, welchen er mehrmals 3—5 ccm defibrinirten Kaninchenblutes injiziert hatte, die Kraft gewann, die roten Blutkörperchen des Kaninchens sehr schnell und intensiv aufzulösen. Wir nennen diesen Vorgang Hämolyse, die Substanzen,

welche die Auflösung bewirken Hämolysine oder Hämotoxine. Aus den weiteren Untersuchungen von Metschnikoff, Moxter, v. Dungern, Landsteiner und Anderen ergab sich, dass dieses Verhalten nicht nur mit roten Blutkörperchen, sondern überhaupt mit Zellen jeglicher Art z. B. Epithelzellen, Spermatozöen zu erreichen war. Es besteht also, wie aus dem Gesagten hervorgeht, eine Analogie in der Immunisirung gegen einzellige Organismen (Bakterien) und gegen Zellen überhaupt. In der That scheint, wie aus den diesbezüglichen Untersuchungen erhellt, in der Konstitution der bakteriolytischen und der cytolytischen Immunkörper eine vollkommene Analogie zu bestehen, und das Studium der cytolytischen und speciell der hämolytischen Sera hat denn auch die Vorgänge bei der Bakteriolyse dem Verständnisse wesentlich näher gebracht. Es würde hier zu weit führen, die Theorie Ehrlichs in dieser Frage — die sogenannte Seitenkettentheorie — ausführlich zu besprechen. Es sei nur darauf hingewiesen, dass nach der Ansicht des genannten Autors die spezifische Immunisirung dadurch zu stande kommt, dass bestimmte chemische Komplexe der einverleibten Zellen auf gewisse Gruppen der Körperzellen (Receptoren) einen Reiz ausüben, als dessen Reaktion eine Ueberproduktion dieser Receptoren in das Blut stattfindet. Diese so produzierten und abgestossenen Zellreceptoren stellen die die Immunisirung bedingenden Immunkörper der Amboceptoren dar.

Vermöge ihrer spezifischen Affinität sind diese Immunkörper im Stande, sich mit den passenden Gruppen der zur

Immunisirung verwendeten Zellarten zu vereinigen und nach Hinzutritt eines weiteren, Fermentähnlichen Körpers (Komplement), der schon im normalen Serum vorhanden ist, aber ohne das Zwischenglied des Amboceptors nicht an die Zellen herantreten kann, diese zu zerstören.

Speciell für die hämolytischen Immunsera ist es nun erwiesen, dass die den Reiz auslösenden Gruppen des Blutkörperchens am Stroma haften müssen, und dass das Hämoglolin ohne Einfluss bei der Immunisirung ist, denn diese gelang genau so gut mit den von vom Hämoglolin durch Auswaschung befreiten Stromata, wie mit den intakten Blutkörpern. Hierzu will ich jedoch bemerken, dass v. Dungern zu einem anderen Resultate kam. Er erhielt nämlich mit Stromata, welche sehr sorgfältig ausgewaschen waren, kein Hämolysin. Das Hämoglolin spielt auch nach v. Dungern bei der Immunisirung keine Rolle. v. Dungern nimmt daher an, dass für die Hämolysinbildung eine besondere spezifische Immunisirungssubstanz in Frage kommt, welche bei den Trennungsversuchen von Hämoglolin und Stroma zerstört wird. Die Reaktion des Organismus auf die eingeführten immunisirenden Substanzen überhaupt, namentlich aber die strenge Spezifität dieser Reaktion schienen zu fordern, dass die nach der Ehrlich'schen Theorie den Reiz auslösenden, eingeführten Zellgruppen möglichst unverändert an die Körperzellen herantreten. Bei den üblichen Immunisirungsmethoden mittelst subkutaner und intraperitonealer Injektion dürfte diese Bedingung in der That gegeben sein.

Mit dieser Annahme in einem gewissen Gegensatz steht die Thatsache, welche nämlich Fränkel und Otto beobachtet, dass auch bei der Verfütterung von Bakterien, wobei doch im Verdauungstraktus die betreffenden Bakterieneiweisskörper der Wirkung der Verdauungssäfte unterliegen, trotzdem noch eine spezifisch agglutinirende Wirkung des Serums den Bakterien gegenüber auftrat.

Zu analogen Resultaten führten Versuche, welche von Uhlenhuth angestellt worden sind. Dieser Autor fand nämlich, dass eine andere Art von Immunsubstanzen, die sogenannten Präcipitine gleichfalls bei intrastomachaler Einverleibung entstehen. Uhlenhuth verfütterte Hühnereiweiss an Kaninchen. Die Albumine des Eies erfahren aber nach allem was wir wissen im Intestinaltraktus einen weitgehenden Abbau unter Ueberführung in Albumosen und Peptone, und es ist deshalb sicher auffällig, wenn mit den Produkten der Eiweissverdauung eine spezifische Bildung von Präcipitinen gegen die zur Fütterung verwendete Eiweisssubstanz erfolgt, sofern die hierbei wirksamen Gruppen im Eiweissmolekül selbst enthalten sind. Einige Zeit nach den Untersuchungen Uhlenhuths hat Metalnikoff dann gezeigt, dass auch durch die Verfütterung von Erythrocyten eine Immunisirung gegen die betreffenden Blutkörper eintritt.

Da auch die im Stroma enthaltenen Eiweisssubstanzen hierbei durch Verdauungsfermente hochgradig alterirt werden, so ist dieselbe Schwierigkeit vorhanden für das Verständniss der trotzdem erfolgten Bildung von spezifischen

Hämolysinen, wie in den Versuchen von Fränkel, Otto, und Uhlenhuth.

Eine Erklärung dieser Widersprüche scheint nun in den Resultaten neuerer Untersuchungen von Obermayer und Pick gegeben zu sein. Bei dem Studium der Bedingungen, von welchen das Auftreten von Immunprodukten im Tierkörper abhängig ist, wurden sie veranlasst, die einzelnen chemischen Bestandteile des Eiklars genauer zu untersuchen. Die genannten Autoren machen schon am Anfange ihrer Arbeit darauf aufmerksam, dass durch die übliche, chemische Reinigung manche biologisch hochwirksame Körper von den Eiweisskörpern nicht getrennt werden können und ihnen hartnäckig anhaften. Ihre ersten Untersuchungen schienen nun zu zeigen, dass man in der That mit den verschiedenen Bestandteilen des Eiklars im tierischen Organismus spezifische Immunprodukte hervorrufen könne. Die Beobachtung jedoch, dass man einerseits dem Eialbumin durch wiederholtes Umkrystallisiren, d. h. durch seine mit dem Umkrystallisiren wachsende Reinheit, die Fähigkeit, Immunprodukte zu erzeugen, nehmen konnte, und dass andererseits diejenigen Eiweisskörper, welche durch ihre Wasserunlöslichkeit und leichte Fällbarkeit fremde Körper erfahrungsgemäss leicht mit sich reissen, ganz besonders geeignet erschienen, im Tierkörper die spezifische Reaktion auszulösen, brachte Obermayer und Pick auf die Vermutung, dass die die Immunisirung bedingenden Stoffe nicht in den Eiweisskörpern selbst gegeben sind, sondern dass es Stoffe, vielleicht fermentativer Natur sind, welche diesen anhaften. In der That konnten die genannten

Autoren zeigen, dass mit Spaltungsprodukten einzelner Eiweisskörper, welche sie durch Trypsinverdauung erhalten hatten und in denen sie auch mit den empfindlichsten Reaktionen keine Einweisssubstanzen mehr nachzuweisen vermochten, eine rasche Immunisirung zu erzielen sei. Obermayer und Pick fassten nun die Resultate ihrer Versuche, wie folgt zusammen:

„1. Die durch Immunisirung mit Eiweisskörpern des Eiklars hervorgerufene Präcipitinbildung ist von den Eiweisskörpern unabhängig; sie hängt vielmehr von einem durch die chemische Reinigung von den Eiweisskörpern nur schwer trennbaren Körper ab und kann somit auch kein spezifischer Prozess der einzelnen Eiweisskörper des Eiklars sein.

2. Das Präcipitinogen (immunisirende Substanz) und das Eiklarpräcipitin sind keine Eiweisskörper.

3. Das Eiklarpräcipitin wird durch Erhitzen in neutraler und saurer Lösung, sowie durch Trypsinverdauung in alkalischer Lösung nicht zerstört. Die Pepsinverdauung hebt sowohl die Präcipitinogen-, wie die Eiklarpricipitinwirkung auf.“

Durch diese Resultate der Untersuchungen Obermayers und Picks gewannen die Forschungen S. Metalnikoffs „Ueber hämolytisches Serum durch Blutfütterung“ erneutes Interesse, und daher folgte ich einer Anregung meines hochverehrten Lehrers, des Herrn Professor Dr. R. Pfeiffer, welcher mir eine Wiederholung der Metalnikoff'schen Versuche vorschlug.

Der genannte Autor verwendete zu seinen Versuchen weisse Ratten, welcher mit Pferdeblut fütterte. Er zeigte

zunächst, dass normales Rattenserum dem Pferdeblute gegenüber weder agglutinirende noch hämolytische Fähigkeiten äusserte. Bei den mit Pferdeblut gefütterten Ratten jedoch konnte Metalnikoff bereits nach einer Woche feststellen, dass ihr Serum Agglutination und eine, allerdings nur sehr schwache hämolytische Kraft den Pferdeblutkörperchen gegenüber erlangt hatte, die aber von da ab mit jedem Tage stärker wurde. Das Serum von Ratten, welche ein bis zwei Monate mit Pferdeblut gefüttert waren, übte eine starke hämolytische Wirkung auf das Pferdeblut aus, indem ein Teil Pferdeblut durch vier Teile Serum im Verlaufe von 10—15 Min. vollständig gelöst wurden. Das auf diese Weise gewonnene Serum verhielt sich in seiner Wirkung genau so, wie die durch subkutane, intraperitoneale oder intravenöse Injektion gewonnenen hämolytischen Sera, d. h. es enthielt Immunkörper und Komplement. Auch durch Fütterung von weissen Ratten mit Kaninchenblut erhielt das Rattenserum hämolytische Eigenschaften gegenüber den Erythrocyten des Kaninchens. Weiterhin stellte Metalnikoff Versuche mit Kaninchen an, denen er Pferdeblut vermittelst Schlundsonde in den Magen injicirte. Normales, auf solche Weise nicht vorbehandeltes Kaninchenserum zeigte dem Pferdeblut gegenüber eine schwache agglutinirende und hämolytische Kraft. Bei den durch Schlundsonde mit Pferdeblut gefütterten Kaninchen gewann das Serum ganz bedeutend an hämolytischer Kraft den Pferdeblutkörperchen gegenüber, welche Wirkung am besten am siebenten bis zehnten Tage zu sehen war. Diese Versuche konnte

Metalnikoff auch im Reagenzglase machen, da er genügende Mengen von Serum erhielt, während er die hämolytische Wirkung des Rattenserums nur in hängenden Tropfen beobachten konnte. Nach Vermischen von einem Teil Kaninchenserum mit vier Teilen 0,85 proz. Kochsalzlösung, welches fünf Prozent Pferdeblut enthielt, erfuhren nach Verlauf von 1—2 Stunden die Pferdeerythrocyten eine ganz erhebliche Auflösung. Serum eines mit Pferdeblut nicht vorbehandelten Kaninchens löste die Blutkörperchen im Laufe dieser Zeit nicht auf. Soweit die Versuche von Metalnikoff, ich komme jetzt zu meinen eigenen.

Ich verwendete zu meinen Versuchen Kaninchen, Meerschweinchen, Tauben und Hühner, welchen ich das — defibrinirte — Blut vermittelst Sonde in den Magen resp. den Kropf einspritzte. Die injizirten Blutarten waren Pferde-, Rinder- und Kaninchenblut. Ich prüfte nun zuerst immer das normale, nicht vorbehandelte Serum jedes einzelnen Tieres auf seine agglutinirende und hämolytische Fähigkeit der Blutart gegenüber, mit welcher ich es vorzubehandeln gedachte. Es geschah dies in der Weise, dass den normalen Tieren Blut entnommen, dieses centrifugirt und das so erhaltene Serum mit der Blutart, welche man an das betreffende Tier verfüttern wollte, zunächst zu gleichen Teilen im Reagenzglase versetzt wurde; und zwar habe ich bei allen meinen Versuchen durchgehend $^1/_{10}$ ccm. Serum zunächst mit der gleichen Menge physiologischer Kochsalzlösung, welche fünf Procent der betreffenden Blutart enthielt, vermischt. Es wurde dann diese Mischung zwei Stunden

einer Temperatur von 37° im Brutschrank ausgesetzt und dann auf Hämolyse untersucht. Trat diese dann auf so wurden zu der gleichen Menge des spezifischen Immunserums (0,1) steigende Mengen der 5% Blutlösung zugesetzt, bis dieGrenzverdünnung für dieHämolyse erreicht war. Ganz ebenso wurde dann die Wirkung des durch Vorbehandlung mit einer Blutart für diese Blutart gewonnenen spezifisch hämolytischen Serums ermittelt.

Ich habe nun, um die Uebersicht über die Wirkungen der einzelnen, spezifischen Sera zu erleichtern von jedem einzelnen Tier Tabellen angelegt, aus denen zuerst die hämolytische und agglutinirende Wirkung des normalen, dann die des spezifisch hämolytischen Serums hervorgeht. Von denjenigen normalen oder vorbehandelten Seris, welche auch in der höchsten Konzentration von 1 : 1 gar keine hämolytische oder agglutinirende Wirkung äusserten, wurden keine Tabellen angelegt, sondern dies einfach vermerkt. Als vollständige Hämolyse bezeichne ich, wenn die Serum-Blutlösungsmischung nach zweistündigen Aufenthalt im 37° Thermostaten vollkommen lackfarben geworden und makroskopisch keine Spur von Blutkörperchen mehr zu sehen ist, als starke, wenn die Mischung zwar schon stark lackfarben geworden ist, jedoch noch Spuren der roten Blutkörper makroskopisch zu sehen sind, als schwache oder beginnende, wenn die Mischung nur schwach lackfarben ist, oder zu Klümpchen zusammengeballte Blutkörperchen zu bemerken sind.

Im Folgenden teile ich nun die Resultate mit, welche nach der angegebenen Methode gefunden wurden. Es wurde dabei auch auf das Phänomen der Agglutination geachtet.

Erste Versuchsreihe: Sechs Kaninchen mit Pferdeblut vorbehandelt.

Kaninchen 1. Im Ganzen 13 Tage gefüttert. Die ersten 5 Tage mit täglich 15 ccm Pferdeblut, die 8 letzten mit täglich 20 ccm Blut. Gewicht 870 Gramm.

Normales Serum von Kaninchen 1:

Teile der 5%igen Pferdeblutlösung	Teile des Serums	Hämolyse	Agglutination
0,1 ccm	0,1 ccm	schwach	gering
0,2 „	„	„	„
0,3 „	„	—	—

Sieben Tage vorbehandeltes Serum von Kaninchen 1:

Teile der 5%igen Pferdeblutlösung	Teile des Serums	Hämolyse	Agglutination
0,1 ccm	0,1 ccm	vollständig	—
0,2 „	„	„	—
0,3 „	„	„	—
0,4 „	„	stark	—
0,5 „	„	„	ziemlich stark
0,6 „	„	schwach	„
1,0 „	„	—	—

13 Tage vorbehandeltes Serum von Kaninchen 1

Teile der 5%igen Pferdeblutlösung	Teile des Serums	Hämolyse	Agglutination
0,1 ccm	0,1 ccm	Vollständig	—
0,2 „	„	„	—
0,3 „	„	„	—
0,4 „	„	„	—
0,5 „	„	„	—
0,6 „	„	„	—
0,8 „	„	stark	—
1,0 „	„	„	geringe
1,5 „	„	„	starke
2,0 „	„	„	„
3,0 „	„	schwach	„
4,0 „	„	—	—

Kaninchen 2. Sieben Tage gefüttert. Die ersten 5 Tage mit täglich 15 ccm, die beiden letzten mit je 20 ccm Pferdeblut. Gewicht 800 Gramm.

Das normale Serum verhielt sich wie bei Kaninchen 1, war also schwach hämolytisch und agglutinirend.

Serum des sieben Tage gefütterten Tieres:

Teile der 5%igen Pferdeblutlösung	Teile des Serums	Hämolyse	Agglutination
0,1 ccm	0,1 ccm	stark	sehr stark
0,3 „	„	schwach	„
0,5 „	„	„	„
0,6 „	„	„	„
1,0 „	„	—	—

Kaninchen 3. 12 Tage gefüttert. Die ersten 5 Tage mit je 15 ccm, die letzten 7 Tage mit je 20 ccm. Gewicht 970 Gramm.

Normales Serum von Kaninchen 3:

Teile der 5%igen Blutlösung	Teile des Serums	Hämolyse	Agglutination
0,1 ccm	0,1 ccm	vollständig	ziemlich stark
0,2 „	„	schwach	„
0,3 „	„	—	schwach

Serum des 12 Tage vorbehandelten Kaninchens 3:

Teile der 5%igen Blutlösung	Teile des Serums	Hämolyse	Agglutination
0,3 ccm	0,1 ccm	vollständig	—
0,5 „	„	„	—
0,6 „	„	„	—
0,8 „	„	„	—
1,0 „	„	„	—
2,0 „	„	„	gering
3,0 „	„	schwach	„
4,0 „	„	—	—

Kaninchen 4. 9 Tage gefüttert. Die ersten 5 Tage mit je 15 ccm, die letzten 4 Tage mit je 20 ccm. Gewicht 860 Gramm.

Normales Serum von Kaninchen 4:

Teile der 5%igen Blutlösung	Teile des Serums	Hämolyse	Agglutination
0,1 ccm	0,1 ccm	schwach	gering
0,2 „	„	„	„
0,3 „	„	—	—

Serum des 9 Tage vorbehandelten Kaninchens 4:

Teile der 5%igen Blutlösung	Teile des Serums	Hämolyse	Agglutination
0,1 ccm	0,1 ccm	vollständig	—
0,3 „	„	„	—
0,4 „	„	„	—
0,5 „	„	„	—
0,6 „	„	„	—
0,8 „	„	schwach	gering
1,0 „	„	—	—

Kaninchen 5. 4 Tage gefüttert mit je 20 ccm. Gewicht 1660 Gramm.

Serum des nicht gefütterten Tieres zeigt auch bei gleichen Teilen 5%iger Blutlösung und Serum keine Spur von Hämolyse oder Agglutination.

Serum des 4 Tage vorbehandelten Kaninchens 5:

Teile der 5%igen Blutlösung	Teile des Serums	Hämolyse	Agglutination
0,1 ccm	0,1 ccm	stark	gering
0,2 „	„	„	„
0,3 „	„	„	„
0,4 „	„	—	—

Dieses Tier traf ich nach der vierten Fütterung sterbend an, wie ich annehme, hatte es bei der Fütterung einige Tropfen Blut in die Lunge aspirirt. (Schluckpneumonie?) Es konnte daher nicht weiter gefüttert werden. Die Untersuchung hat, wie man sieht, ein positives Resultat ergeben trotz der kurzen Zeit der Fütterung.

Kaninchen 6. 8 Tage gefüttert mit je 20 ccm Pferdeblut. Gewicht 920 Gramm.

Normales Serum des Kaninchens 6:

Teile der 5%igen Blutlösung	Teile des Serums	Hämolyse	Agglutination
0,1 ccm	0,1 ccm	stark	schwach
0,2 „	„	„	„
0,3 „	„	schwach	—
0,4 „	„	—	—

Serum des 8 Tage vorbehandelten Kaninchens 6:

Teile der 5%igen Blutlösung	Teile des Serums	Hämolyse	Agglutination
0,1 ccm	0,1 ccm	vollständig	—
0,4 „	„	„	—
0,8 „	„	„	—
1,0 „	„	„	—
1,5 „	„	schwach	schwach
2,0 „	„	„	„
3,0 „	„	—	—

Zweite Versuchsreihe: 3 Meerschweinchen mit Pferdeblut gefüttert. Das normale Serum aller 3 Tiere zeigte weder Hämolyse noch Agglutination, nach 8-tägiger Fütterung entnahm ich einem der Tiere aus der Carotis Blut zur Untersuchung auf Hämolyse. Es war keine Hämolyse und Agglutination aufgetreten. Dieses Tier hatte leider nach der Unterbindung der Carotis so viel Blut verloren, dass es einging. Da die Annahme wohl berechtigt war, dass sich die beiden andern Meerschweinchen ähnlich verhalten würden, so entnahm ich zunächst den beiden überlebenden Tieren kein Blut, sondern fütterte dieselben weiter. Die Resultate bei der nach 14- resp. 16-tägiger Fütterung vorgenommenen Blutuntersuchung waren folgende:

Meerschweinchen 1. 14 Tage gefüttert. Die ersten 8 Tage mit je 3 ccm, die letzten 6 Tage mit je 5 ccm gefüttert. Gewicht 490 Gramm.

Teile der 5%igen Pferdeblutlösung	Teile des Serums	Hämolyse	Agglutination
0,1 ccm	0,1 ccm	vollständig	—
0,2 „	„	„	—
0,3 „	„	schwach	—
0,4 „	„	—	—

Meerschweinchen 2. 16 Tage gefüttert. Die ersten 8 Tage mit je 3 ccm, die letzten 8 Tage mit je 5 ccm. Gewicht 440 Gramm.

Teile der 5 % igen Pferdeblutlösung	Teile des Serums	Hämolyse	Agglutination
0,1 ccm	0,1 ccm	vollständig	—
0,2 „	„	schwach	—
0,3 „	„	—	—

Dritte Versuchsreihe. 4 Tauben mit Rinderblut gefüttert. Die Dauer der Fütterungszeit war bei allen 4 Tauben 17 Tage; sie erhielten die ersten 6 Tage je 3 ccm, die letzten 11 Tage je 5 ccm Rinderblut per Sonde in den Kropf injicirt. Das normale Serum aller vier Tauben hatte keine hämolytischen oder agglutinirenden Eigenschaften für Rinderblut. Auch nach 17-tägiger Vorbehandlung mit Rinderblut war bei keiner der vier Tauben Hämolyse oder Agglutination aufgetreten. Das Resultat dieser Versuchsreihe war also ein völlig negatives.

Vierte Versuchsreihe: Zwei Meerschweinchen mit Rinderblut gefüttert. Die Fütterungsdauer betrug 15 resp. 9 Tage. Sie erhielten beide von Anfang an täglich 5 ccm Rinderblut per Sonde injicirt. Das normale Serum beider Meerschweine zeigte weder Hämolyse noch Agglutination

Meerschweinchen 1. 15 Tage gefüttert. Gewicht 320 Gramm.

Serum des 15 Tage vorbehandelten Meerschweinchens:

Teile der 5% igen Rinderblutlösung	Teile des Serums	Hämolyse	Agglutination
0,1 ccm	0,1 ccm	vollständig	—
0,2 „	„	„	—
0,3 „	„	„	—
0,4 „	„	„	—
0,5 „	„	stark	—
0,6 „	„	schwach	schwach
0,8 „	„	„	„
1,0 „	„	—	—

Meerschweinchen 2. 9 Tage gefüttert. Gewicht 330 Gramm. Das Serum dieses 9 Tage vorbehandelten Tieres zeigt weder Hämolyse noch Agglutination. Also negatives Resultat.

Fünfter Versuch: Huhn mit Rinderblut gefüttert. Das normale Serum desselben hatte weder hämolytische noch agglutinirende Eigenschaften. Nach 13-tägiger

Vorbehandlung mit Rinderblut hatte das Serum des Huhnes deutlich hämolytische Wirkungen für Rinderblut erlangt.

Serum des 13 Tage mit Rinderblut vorbehandelten Huhnes:

Teile der 5%igen Rinderblutlösung	Teile des Serums	Hämolyse	Agglutination
0,1 ccm	0,1 ccm	vollständig	—
0,2 „	„	„	—
0,4 „	„	„	—
0,5 „	„	stark	—
0,9 „	„	—	—

Sechster Versuch: Zwei Hühner mit Kaninchenblut gefüttert. Beide Vögel erhielten 15 Tage täglich je 5 ccm Kaninchenblut injicirt. Im normalen Serum beider Hühner fand ich keine hämolytischen oder agglutinirenden Eigenschaften für Kaninchenblutkörperchen.

Serum des 15 Tage vorbehandelten Huhnes 1:

Teile der 5 % igen Kaninchenblutlösung	Teile des Serums	Hämolyse	Agglutination
0,1 ccm	0,1 ccm	vollständig	—
0,3 „	„	„	—
0,5 „	„	„	—
0,9 „	„	„	—
1,0 „	„	„	—
1,5 „	„	stark	—
2,0 „	„	schwach	—
3,0 „	„	—	—

Serum des 15 Tage vorbehandelten Huhnes 2:

Teile der 5%igen Kaninchenblutlösung	Teile des Serums	Hämolyse	Agglutination
0,1 ccm	0,1 ccm	vollständig	—
0,3 „	„	„	—
0,5 „	„	„	—
1,0 „	„	„	—
1,5 „	„	„	—
2,0 „	„	„	—
3,0 „	„	„	—
4,0 „	„	„	—
5,0 „	„	stark	—
10,0 „	„	schwach	—
15,0 „	„	„	—
20,0 „	„	—	—

Bei allen Versuchen ging in sämmtlichen Konzentrationen der Hämolyse die Agglutination voraus. Bei der Grenzverdünnung, bei der die Hämolyse nur eine unvollständige war, blieb die Agglutination dementsprechend bis zum Schluss der Beachtungszeit bestehen. In einzelnen Fällen (Kaninchen 2) traten die agglutinirenden Wirkungen gegenüber den hämolytischen in den Vordergrund.

Es hat sich also auch bei meinen Versuchen gezeigt, dass man bei den verschiedensten Tierarten durch Blutinjektion per os spezifische Hämolysine hervorrufen kann. Es ist mir dies bei Kaninchen, Meerschweinchen und Hühnern geglückt, am eklatantesten wohl bei letzteren Tieren, indem bei Huhn 2 des letzten Versuches ein Teil seines vorbehandelten Serums vierzig Teile Kaninchenblut vollständig auflöste. Den negativen Befund nach Fütterung der Tauben führe ich auf die zu kurze Fütterungszeit (17 Tage) zurück; es scheinen eben manche Tiere einer längeren Fütterungszeit zu bedürfen, wie ja auch S. Metalnikoff bei seinen mit Pferdeblut vorbehandelten Ratten erst nach ein- bis zweimonatlicher Fütterung ein deutlich hämolytisches Serum erzielte. Auch Uhlenhuth konnte bei der intrastomachalen Einverleibung von Hühnereiweiss erst am 24. Tage die spezifischen Präcipitine feststellen. Ich glaube daher mit Sicherheit annehmen zu dürfen, dass auch bei den Tauben bei längerer Fütterung die spezifischen Hämolysine auftreten würden. Ich habe in meiner Arbeit immer von spezifischen Hämolysinen durch Blutfütterung gesprochen, aus Metalnikoffs Angaben

geht aber nicht hervor, ob er die spezifische Wirkung des durch Fütterung erhaltenen Hämolysins auch wirklich durch Versuche konstatirt hat. Ich habe daher bei einem besonders wirksamen Serum, nämlich dem Serum des Huhnes 2, welches durch Vorbehandlung mit Kaninchenblut gewonnen war, diese Frage zu entscheiden gesucht und habe dieses Serum nicht nur mit Kaninchenblut, sondern auch mit Meerschweinchen-, Tauben- und Hundeblut versetzt. Es ergab sich, dass das Serum in der That spezifisch war, d h. nur die Kaninchenblutkörper löste, die Tauben- und Hundeblutkörper dagegen gar nicht und die Meerschweinchenblutkörper nur in geringem Maasse.

Es hat sich also als Endresultat meiner Untersuchung ergeben, dass man durch Blutfütterung in der That spezifische Hämolysine gewinnen kann, welche sich ebenso verhalten, wie durch subkutane, intraperitoneale, oder intravenöse Injektion fremden Blutes entstehende hämolytische Amboceptoren.

S. Metalnikoffs positive Resultate bei der Erzeugung spezifischer Hämolysine durch Blutfütterung haben durch meine Versuche eine Bestätigung erfahren.

Am Schlusse meiner Arbeit sei es mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Pfeiffer, für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie die freundlichst erteilten Ratschläge bei Abfassung derselben meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Ferner danke ich an dieser Stelle den Herren Assistenten des hygienischen Instituts, Herrn Dr. Symanski, Dr. Friedberger und Dr. Wolff für ihre liebenswürdige Unterstützung.

Benutzte Litteratur.

Aschoff, L. Ehrlichs Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunsirungsprozesse. Zeitschrift für allgemeine Physiologie, herausgegeben von Verworrn. Bd. 1, Heft 3, 1902.

Bordet, J. Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le sérum d'animaux injectes de sang défibriné. Ann. de l'Inst. Pasteur. T. 12. 1898. p. 688.

— — Agglutination et dissolution des globules rouges. Ann. de l'Inst. Pasteur. T. 13. 1899. p. 273.

— — Les sérums hémolytiques leur antitoxines et les théories des sérums cytolytiques. Ann. de l'Inst. Pasteur. T. 14. 1900. p. 257.

— — Sur le mode d'action des sérums cytolytiques et sur l'unité de l'alexine dans un même sérum Ann. de l'Inst. Pasteur. T. 15. 1901. p. 303.

Buchner H. Zur Kenntnis der Alexine, sowie der spezifisch baktericiden und spezifisch hämolytischen Wirkungen. Münch. med. Wochenschr. Bd. 47. 1900. No. 9. p. 277.

— — Sind die Alexine einfache oder komplexe Körper? Berl. klin. Wochenschr. 1901. No. 23. p. 854.

v. Dungern. Globulicide Wirkungen des tierischen Organismus. Münch. med. Wochenschr. No. 13, 14. p. 405, 449.

Ehrlich P. und Morgenroth J. Zur Theorie der Lysinwirkung I. Ueber Hämolysine II. Berl. klin. Wochenschr. 1899. No. 1 und 22, p. 6 u. 481.

Ehrlich P. und Morgenroth I. Ueber Hämolysine, III. u. IV. Berl. klin. Wochenschr. 1900. No. 21 und 31.

— — Ueber Hämolysine V. u. VI. Berl. klin. Wochenschr. 1901 p. 251, 569. 518.

— — Schlussbetrachtungen. Nothnagel. Spez. Pathol. u. Therapie, Bd. 8, Wien 1901.

Landsteiner. Zur Kenntnis der spezifisch auf Blutkörperchen wirkenden Sera. Centralbl. für Bakt. Bd. 25, 1899. No. 15 u. 16.

Metalnikoff, S. Ueber hämolytisches Serum durch Blutfütterung. Centralbl. f. Bakt. Bd. 29. 1901. p. 531.

Neisser, E. und Döring, H. Zur Kenntnis der hämolytischen Eigenschaften des menschlichen Serums. Berl. klin. Wochenschr. Bd. 38, 1901. No. 22. p. 593.

Neisser, M. Ueber die Vielheit der im normalen Serum vorkommenden Antikörper. Deutsche med. Wochenschr. 1900 p. 790.

Obermayer, F. und Pick, E. Biologisch-chemische Studie über das Eiklar. Wien. klin. Rundschau 1902, No. 15.

Pfeiffer R. und Wassermann. Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität. Zeitschr. für Hygiene. Bd. 14, 1893, p. 46.

— — Ueber die spezifische Immunitätsreaktion der Typhusbacillen. Deutsche med. Wochenschr. 1894, p. 898.

— — Ein neues Grundgesetz der Immunität. Deutsche med. Wochenschr. 1896. p. 97, 119.

Pfeiffer und Marx. Untersuchung über die Bildungsstätte der Choleraschutzstoffe. Deutsche med. Wochenschr. 1898. p. 47.

Wassermann A. Hämolysine, Cytotoxine und Präcipitine. Volkmanns Sammlung klinischer Vorträge. No. 331.

Wechsberg F. Zur Lehre von der natürlichen Immunität und über baktericide Heilsera. Zeitschrift für Hygiene, Bd. 39 1902, p. 171.

Uhlenhuth. Neuer Beitrag zum spezifischen Nachweis von Eiereiweis auf biologischem Wege. Deutsche med. Wochenschr. 1900, No. 46, p. 734.

— — Eine Methode zur Unterscheidung der verschiedenen Blutarten, im besondern zum Differentialdiagnostischen Nachweise des Menschenblutes. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 260.

Vita.

Ich, Hermann Heinrich Karl Gareis, römisch-katholischer Konfession, bin am 12. März 1875 zu Bern in der Schweiz als Sohn des Universitätsprofessors Dr. Karl Gareis und seiner Ehefrau Clementine, geb. Rothmaier, geboren. Meine Schulbildung genoss ich bis Quarta auf dem grossherzoglichen Ludwigsgymnasium zu Giessen, von Untertertia an auf dem königlichen Wilhelmsgymnasium zu Königsberg i. Pr., welches ich am 26. August 1896 mit dem Zeugnisse der Reife verliess. Michaelis 1896 bezog ich die Albertus-Universität zu Königsberg i. Pr., woselbst ich mich zehn Semester mit Ausnahme des zweiten, welches ich in Freiburg i. B., und des sechsten, welches ich in München studirte, dem medizinischen Studium gewidmet habe. Im ersten Semester diente ich mein erstes Halbjahr mit der Waffe bei der 3. Kompagnie des Infanterie-Regiments Herzog Karl von Mecklenburg-Strelitz Nr. 43. Das Tentamen physikum bestand ich am 2. Mai 1899 an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München, das medizinische Staatsexamen beendete ich am 3. Juni 1902 zu Königsberg i. Pr. Das Rigorosum bestand ich am 29. August 1902. Während meiner Studienzeit habe ich Vorlesungen bei folgenden Herren Professoren und Privatdozenten gehört:

M. Askanazy, Bauer, Braun, Bunge, Caspary, v. Eiselsberg, Garrè, Hermann, Hilbert, Jaffe, Kiliani, Kopp, Kuhnt, Lange, Lichtheim, Lossen, Münster, Neumann, Pape, R. Pfeiffer, Rosinski, Samter, Schmitt, Schreiber, Stieda, Voit, Weiss, Weissmann, Winter, Zander, H. Ziegler.

Allen diesen meinen verehrten Lehrern sage ich an dieser Stelle meinen ergebenen Dank.